

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-236343

(43)Date of publication of application : 22.10.1991

(51)Int.CI.

C07C 47/133
 B01J 31/02
 B01J 31/02
 C07C 45/58
 C07C 47/198
 C07C 49/523
 C07C 69/67
 C07C 69/708
 // C07B 61/00
 C07D301/12
 C07D303/16

(21)Application number : 02-031192

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 09.02.1990

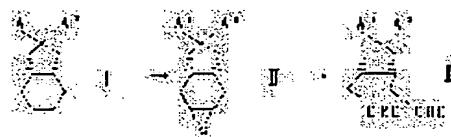
(72)Inventor : SHIMOJU TAKASHI
 SHIMAKO KOZO
 TANNO NORIHIKO

(54) PRODUCTION OF DIALDEHYDE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound on an industrial scale at a low cost by epoxidizing an olefin derivative with hydrogen peroxide in the presence of sodium tungstate, phosphoric acid and a phase-transfer catalyst in a binary system containing a non-polar solvent and oxidizing the product with periodic acid.

CONSTITUTION: The objective compound of formula III useful as an intermediate for a prostaglandin-like compound can be extremely easily produced in high purity and yield using inexpensive and highly safe hydrogen peroxide and periodic acid by reacting a compound of formula I [one of A1 and A2 is H and the other is $(CH_2)_nX$ or A1 and A2 together form a protected CO; n is 1 or 2; X is acetoxy, COOR or OCH_2COOR ; R is 1-4C straight-chain or branched alkyl] with hydrogen peroxide in the presence of sodium tungstate, phosphoric acid and a phase-transfer catalyst in a binary system containing a non-polar solvent and reacting the resultant compound of formula II with meta-periodic acid in a binary system containing a non-polar solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

BEST AVAILABLE COPY

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑰ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-236343

⑮ Int. Cl. 5
 C 07 C 47/133
 B 01 J 31/02

識別記号 102 記号 X Y
 厅内整理番号 9049-4H
 6939-4G
 6939-4G※

⑭ 公開 平成3年(1991)10月22日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑯ 発明の名称 ジアルデヒド誘導体の製造方法

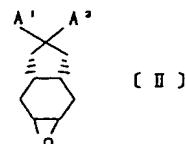
⑰ 特 願 平2-31192

⑱ 出 願 平2(1990)2月9日

⑲ 発明者 下 重 孝 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
 ⑲ 発明者 島 児 孝 三 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
 ⑲ 発明者 丹 野 紀 彦 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
 ⑳ 出願人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
 最終頁に続く

明細書

、一般式 [II]

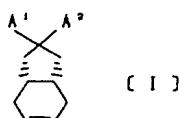


1. 発明の名称

ジアルデヒド誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 [I]



[式中、A'およびA''は、一方が水素原子を意味し、他方が式-(CH₂)_n-X (nは1または2を、Xはアセトキシ基、または炭素数1~4個の直鎖もしくは分枝したアルキル基Rを有する-COORもしくは-OCH₂COORを意味する。)で示される基を意味するか、またはA'およびA''が一緒になって、保護されたカルボニル基を意味する。]

で示されるオレフィン誘導体をタンクステン酸ソーダ、リン酸および相間移動触媒の存在下、非極性溶媒を用いた二相系にて過酸化水素と反応させ

[式中、A'およびA''は前記と同じ意味を有する。]で示されるエポキシ誘導体とした後、非極性溶媒を用いた二相系にてメタ過ヨウ素酸と反応させることを特徴とする一般式 [III]

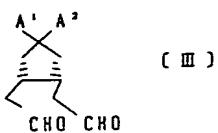


[式中、A'およびA''は前記と同じ意味を有する。]で示されるジアルデヒド誘導体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はプロスタサイクリン類似化合物の製造に有用な中間体の新規な製造法に関するものである。さらに詳しくは本発明は一般式 [III]

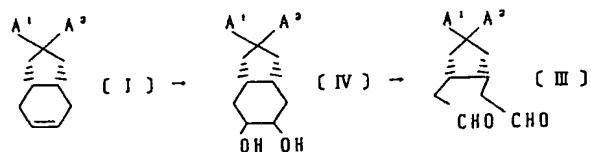


[式中、A'およびA''は、一方が水素原子を意味し、他方が式-(CH₂)_n-X（nは1または2を、Xはアセトキシ基、または炭素数1～4個の直鎖もしくは分枝したアルキル基Rを有する-COORもしくは-OCH₂COORを意味する。）で示される基を意味するか、またはA'とA''が一緒にになって、保護されたカルボニル基を意味する。]

で示されるジアルデヒド誘導体の製造方法に関する。

本発明方法により製造される化合物を中間体として誘導されるプロスタサイクリン類似化合物（特開昭60-156640号公報に記載の化合物）は、優れた抗潰瘍作用、血小板凝集抑制作用あるいは血管拡張作用を有し、抗潰瘍剤、動脈硬化治療剤、狭心症治療剤、脳あるいは心臓の虚血性疾患の予防治療剤として極めて有用なものである。

また、一般式〔I〕で示されるオレフィン誘導体を一般式〔IV〕で示されるジオール誘導体に変換した後に酸化し、一般式〔III〕で示されるジアルデヒド誘導体へ導く方法も知られている。



[式中、A'およびA''は前記と同じ意味を有する。]

オレフィン誘導体〔I〕をジオール誘導体〔IV〕へ変換する方法としては、四酸化オスミニウムあるいは触媒量の四酸化オスミニウム存在下共酸化剤として塩素酸塩、過酸化水素を用いる方法（W. D. Lloyd et al., *Synthesis*, 1972, 610; R. Criegee, *Ann. Chem.*, 552, 94 (1936)）、あるいは過酸化水素、有機過酸化物、有機過酸等を用い、エポキシ体を経由してジオール誘導体とする方法（B. J. Corey et al., *Tetrahedron Lett.*, 1970, 311）等が知られている。一方、ジオール誘導体〔IV〕をジアルデヒド誘導体〔III〕へ変換する方法と

〔従来の技術〕

一般式〔III〕で示されるジアルデヒド誘導体を一般式〔I〕で示されるオレフィン誘導体から直接製造する方法として以下の反応が知られている。



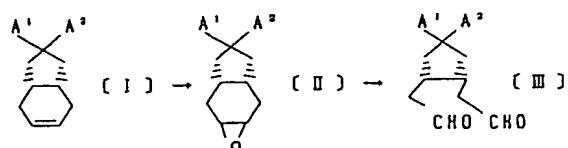
[式中、A'およびA''は前記と同じ意味を有する。]

]

オレフィン誘導体〔I〕をオゾンと反応させオゾニドとした後、還元的分解反応に付すことによりジアルデヒド誘導体〔III〕へ変換する方法（P. S. Bailey, *Chem. Rev.*, 58, 925 (1958)）あるいは四酸化オスミニウムまたは触媒量の四酸化オスミニウム存在下共酸化剤として過ヨウ素酸塩を用いるLemieux-Johnson酸化（*J. Org. Chem.*, 21, 478 (1956)）によりジアルデヒド誘導体〔III〕へ変換する方法等が知られている。

しては、四酢酸鉛あるいは過ヨウ素酸を用いる方法（B. L. Jackson, *Org. React.*, 2, 363 (1944)）が一般的である。

さらには、一般式〔I〕で示されるオレフィン誘導体を一般式〔II〕で示されるエポキシ誘導体に変換した後に酸化して一般式〔III〕で示されるジアルデヒド誘導体へ導く方法も知られている。



[式中、A'およびA''は前記と同じ意味を有する。]

]

オレフィン誘導体〔I〕をエポキシ誘導体〔II〕へ変換する方法としては、二酸化セレン、タンゲステン酸塩、モリブデン酸塩、酸化バナジウム等を触媒とする過酸化水素による方法（H. C. Stevens et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 734 (1965)）、過酢酸、メタクロロ過安息香酸等の有機過酸を用いる方法（B. J. Corey et al., *Tetrahedron*

Lett., 1970, 311)、あるいはハロヒドリン誘導体とした後塩基で処理し、エポキシ化する方法 (Samuel G. Levine et al., J. Am. Chem. Soc., 81, 2826 (1959)) が一般的に知られている。一方、エポキシ誘導体 [II] をジアルデヒド誘導体 [III] へ変換する方法としては、ジオール誘導体の酸化と同様、過ヨウ素酸を用いる方法 (Jai P. Nagarkatti et al., Tetrahedron Lett., 1973, 4599) が一般的に知られている。

[発明が解決しようとする問題点]

一般式 [I] で示されるオレフィン誘導体を一般式 [III] で示されるジアルデヒド誘導体へ変換する方法としては前記のように各種の反応が知られている。

オレフィン誘導体 [I] を直接ジアルデヒド誘導体 [III] へ変換する反応ではオゾンあるいは四酸化オスミニウムが用いられるが、いずれも毒性が強く、工業的製法として使用するには問題点がある。また、ジオール誘導体経由の方法において用いられる有機過酸化物、有機過酸は爆発の危険

出した。

過ヨウ素酸による酸化は、一般に水溶媒あるいは水と極性有機溶媒（例えばメタノール、エタノール、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）との混合溶媒で行なわれる。一般式 [II] で示されるエポキシ誘導体を水溶媒で反応した場合、ジアルデヒド誘導体 [III] がタール状に析出し、その中に原料エポキシ誘導体 [II] がかみ込まれ反応が完結しなかった。一方、メタノール等極性溶媒と水との混合溶媒で反応した場合、得られたジアルデヒド誘導体 [III] の純度は極めて悪いものであった。ところが、水と非極性溶媒を用いた二相系で反応を行えば極めてスムーズに反応が進行し、高純度、高収率に目的とするジアルデヒド誘導体 [III] が得られ、二相系反応では通常用いられる相間移動触媒も必要でないことを見い出した。ここで用いる非極性溶媒としてはエポキシ化工程で用いたと同じ溶媒を用いることができるのと、エポキシ化反応に引き続き、後処理することなく過ヨウ素酸水溶液を加え、反応を続けるだけ

性が高く、四酢酸鉛は毒性が強いといった点で工業的使用には問題がある。更にエポキシ誘導体経由の方法においても有機過酸を用いる場合には上記と同様の問題点が存在する。

[問題点を解決するための手段]

そこで本発明者らはエポキシ誘導体 [II] を経由する方法、中でも過酸化水素を用いてオレフィン誘導体 [I] をエポキシ化した後、過ヨウ素酸を用いて酸化し、ジアルデヒド誘導体 [III] とする方法が最も工業的な製造法と考えこの方法について種々検討を行なった。

通常のタンクステン酸塩存在下過酸化水素を用いたオレフィンのエポキシ化反応 (H. C. Stevens et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 734 (1965)) を一般式 [I] で示されるオレフィン誘導体に適用した場合全く目的とするエポキシ誘導体は得られなかつたが、タンクステン酸塩とリン酸を用い相間移動触媒存在下の二相系反応 (C. Venturello et al., J. Org. Chem., 48, 3831 (1983)) を試みたところ高収率にエポキシ誘導体が得られることを見い

でワンポットでジアルデヒド誘導体 [III] を得ることも可能であり、工業的製造法として本方法は極めて好都合であることがわかった。

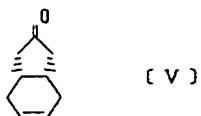
以上述べたごとく本発明者らは安価で過酸化物の中でも安全性の高い過酸化水素、過ヨウ素酸を用い、二相系にて極めて容易にオレフィン誘導体をジアルデヒド誘導体へ高純度、高収率に変換する工業的製造法を確立し、本発明を完成したのである。

本発明方法は、以上の知見に基づくものであり、一般式 [I] で示されるオレフィン誘導体をタンクステン酸ソーダ、リン酸および相間移動触媒の存在下、非極性溶媒を用いた二相系にて過酸化水素と反応させ、一般式 [II] で示されるエポキシ誘導体とした後、非極性溶媒を用いた二相系にてメタ過ヨウ素酸と反応させることを特徴とする一般式 [III] で示されるジアルデヒド誘導体の製造方法に関するものである。

一般式 [I] [II] または [III] において、R としてメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル

基、イソブロビル基、*t*-ブチル基、sec-ブチル基等があげられる。また、A¹とA²が一緒にあって、保護されたカルボニル基を意味する場合、保護する化合物として、エチレングリコール、ブロバン-1, 3-ジオール、2, 2-ジメチルブロバン-1, 3-ジオール等があげられる。

以下に、本発明方法をさらに詳しく説明する。式〔I〕にて示される本合成経路の原料化合物は、例えば特公昭62-28140号公報および特開昭60-156640号公報に記載の方法によって式〔V〕にて示される公知化合物から容易に合成することができる。



式〔I〕にて示されるオレフィン誘導体は、リン酸、タングステン酸ソーダ、および相間移動触媒の存在下、非極性溶媒および水を反応溶媒として、過酸化水素水を用いてエポキシ化することができる。用いられるリン酸は、式〔I〕にて示され

モル用いられる。

過酸化水素は、式〔I〕にて示されるオレフィン誘導体1モルに対し、1～10モル用いるが、好ましくは、1～3モル用い、そのまま加えるか、水で希釈して加えることができるが、取扱いの点から、30～35%の過酸化水素を含む水溶液をさらに水で希釈し、5～30%の濃度にして用いるのが好ましい。

反応溶媒は、非極性溶媒一水系が用いられ、非極性溶媒として例えばジクロロメタンあるいは1, 2-ジクロロエタンがあげられる。このときに用いられる水の量は、過酸化水素の濃度が反応の初期において5～20%に調整される量が好ましい。また、用いられる非極性溶媒は、式〔I〕にて示されるオレフィン誘導体の重量に対し、2～50倍重量用いられ、好ましくは、5～20倍重量用いられる。

反応温度は、0～80℃で行なわれ、好ましくは反応溶媒の沸点にて行なわれる。反応終了後、必要ならば亜硫酸ソーダ、チオ硫酸ソーダ、重亜

るオレフィン誘導体1モルに対し0.001～1モル用い、より好ましくは、0.03～0.08モル用い、そのまま反応系に加えてもよいし、水溶液として反応系に加えてもよい。タングステン酸ソーダは、式〔I〕にて示されるオレフィン誘導体1モルに対し、0.001～1モル用いられ、より好ましくは0.01～0.05モルが良く、用いられるリン酸1モルに対し0.1～1モルが良く、好ましくは0.4～0.5モルが良い。相間移動触媒には、炭素数1～20個の同一あるいは異なる直鎖アルキル基を有する4級アンモニウム塩もしくは、4級ホスホニウム塩が用いられる。4級アンモニウム塩として、例えばセチルトリメチルアンモニウムプロマイド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムプロマイドがあげられ、4級ホスホニウム塩として例えばテトラブチルホスホニウムプロマイドがあげられる。好ましくは、セチルトリメチルアンモニウムプロマイドが用いられる。相間移動触媒は、式〔I〕にて示されるオレフィン誘導体1モルに対し0.001～0.1モル用い、好ましくは、0.005～0.05

硫酸ソーダ等を用い、過剰の過酸化水素と反応させ、有機溶媒層から式〔II〕にて示されるエポキシ誘導体を例えばジクロロメタン溶液あるいは、1, 2-ジクロロエタン溶液として得ることができ、また必要ならば単離することができる。

このようにして得られた式〔II〕にて示されるエポキシ誘導体は、メタ過ヨウ素酸と反応させ式〔III〕にて示されるジアルデヒド誘導体に導くことができる。メタ過ヨウ素酸は、式〔II〕にて示されるエポキシ誘導体1モルに対し、0.5～10モル用いられ、好ましくは1～2モル用いられ、反応に際しては1～50%の濃度の水溶液として用いるのが好ましい。エポキシ誘導体は、例えばジクロロメタン溶液または1, 2-ジクロロエタン溶液等の非極性溶媒の溶液として反応に用いられる。反応温度は、-20～70℃、好ましくは0～40℃、さらに好ましくは、10～30℃が良い。反応は、通常2～20時間で完結し、過剰の過酸化物を亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム等で除き、式〔III〕にて

示されるジアルデヒド誘導体を例えばジクロロメタン溶液、あるいは、1, 2-ジクロロエタン溶液等の非極性溶媒の溶液として得ることができ、また必要ならば、単離することができる。

以下に、実施例を示し、さらに具体的に説明する。

実施例 1

① $\delta\beta$ -（2-メトキシカルボニルメトキシエチル）-3, 4-エポキシシス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナンの合成

$\delta\beta$ -（2-メトキシカルボニルメトキシエチル）-シス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナ-3-エン25.1g、タングステン酸ナトリウム2水和物825mg、リン酸625mg、セチルトリメチルアンモニウムプロマイド450mg、30%過酸化水素水28.8gおよび水25mLを1, 2-ジクロロエタン240mL中に加え、還流下4時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、分液し、1, 2-ジクロロエタン層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、次に水で洗い、硫酸マグネシウムを加えて乾

い、次に水で洗い、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して27.8gの油状物を得た。シリカゲルによるクロマトグラフィーを酢酸エチル- n -ヘキサン系を用いて行ない、目的化合物20.3gを得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 3.50 (t, 2H, J=6.4Hz)
: 3.75 (s, 3H)
: 4.06 (s, 2H)
: 9.74 (-CHO, 2H)

実施例 2

① $\delta\beta$ -（エトキシカルボニルメチル）-3, 4-エポキシシス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナンの合成

実施例1-①と同様にして $\delta\beta$ -（エトキシカルボニルメチル）-シス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナ-3-エン1.04gより目的化合物0.84gを得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 3.10 (s, 1H)
3.11 (s, 1H)
4.11 (d, 2H, J=7.3Hz)

燥し、減圧下溶媒を留去して26.7gの油状物を得た。このものを、酢酸エチル- n -ヘキサン系を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付し、23.0gの目的化合物を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 3.10 (s, 1H)
: 3.11 (s, 1H)
: 3.51 (t, 2H, J=6.6Hz)
: 3.76 (s, 3H)
: 4.07 (s, 2H)

② $\delta\beta$ -（2-メトキシカルボニルメトキシエチル）-シス-1, 2-ジ-ホルミルメチルシクロベントンの合成

上記①で得た $\delta\beta$ -（2-メトキシカルボニルメトキシエチル）-3, 4-エポキシシス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナン23.0gをジクロロメタン18mLに溶解し、水100mLにメタ過ヨウ素酸20.7gを溶解した水溶液中に氷冷下加えた。窒素気流中で氷冷下1時間、さらに室温で4時間攪拌し、分液した。ジクロロメタン25mLで抽出し、ジクロロメタン層をチオ硫酸ナトリウム水で洗

② $\delta\beta$ -（エトキシカルボニルメチル）-シス-1, 2-ジ-ホルミルメチルシクロベントンの合成

実施例1-②と同様の方法にて上記①で得た $\delta\beta$ -（エトキシカルボニルメチル）-3, 4-エポキシシス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナン0.70gより目的化合物0.52gを得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 4.11 (d, 2H, J=7.3Hz)
9.74 (-CHO, 2H)

実施例 3

① $\delta\beta$ -アセトキシエチル-3, 4-エポキシシス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナンの合成

実施例1-①と同様にして $\delta\beta$ -アセトキシエチル-シス-ビシクロ[4, 3, 0]ノナ-3-エン2.08gより目的化合物2.05gを得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 3.10 (s, 1H)
3.11 (s, 1H)
4.04 (t, 2H, J=6.9Hz)

② $\delta\beta$ -アセトキシエチル-シス-1, 2-ジ-ホルミルメチルシクロベントンの合成

実施例1-②と同様にして、上記①で得た8β-アセトキシエチル-3,4-エボキシシス-ビシクロ[4,3,0]ノナン1.07gより、目的化合物1.22gを得た。

N M R (CDCl₃) δ ppm : 4.04(t, 2H, J=6.9Hz)
9.74(-CHO, 2H)

実施例 4

① 8,8'-エチレンジオキシ-3,4-エボキシシス-ビシクロ[4,3,0]ノナンの合成

8,8'-エチレンジオキシシス-ビシクロ[4,3,0]ノナー-3-エン 4.85g、タングステン酸ナトリウム2水和物177mg、セチルトリメチルアンモニウムプロマイド98mg、30%過酸化水素水6.1gおよび水3mLを1,2-ジクロロエタン35mL中に加えこの中に、リン酸30mg、リン酸二水素カリウム40mgを水3mLにとかし加えた。

還流下、7時間反応させたのち、室温まで冷却し、分液した。1,2-ジクロロエタン層をテオ

硫酸ナトリウム水溶液で洗い、次に、水で洗い、硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧で溶媒を濃縮して4.56gの油状物を得た。このものを、酢酸エチル-n-ヘキサン系を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1.32gの目的化合物を得た。

N M R (CDCl₃) δ ppm : 3.10(s, 2H)
3.84(s, 4H)

② シス-1,2-ジ-ホルミルメチルシクロベントン-4-オンの合成

上記①で得られた8,8'-エチレンジオキシ-3,4-エボキシシス-ビシクロ[4,3,0]ノナン1.0gを実施例1-②と同様に実施し、目的化合物0.19gを得た。

N M R (CDCl₃) δ ppm : 9.80(-CHO, 2H)

特許出願人 住友製薬株式会社

第1頁の続き

| ⑤Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|-----------------------|-------|---------|
| C 07 C 45/58 | | 6516-4H |
| 47/198 | | 9049-4H |
| 49/523 | | 6516-4H |
| 69/67 | | 6516-4H |
| 69/708 | Z | 6516-4H |
| // C 07 B 61/00 | 3 0 0 | |
| C 07 D 301/12 | | 7822-4C |
| 303/16 | | 7822-4C |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.